

· 临床研究 ·

人乳头瘤病毒 16 型转化基因在不同阶段宫颈上皮病变组织中的分布及基因变异特点

张帆 丁晓华 蔡红兵 王华 陈长春 张帅

【摘要】 目的 研究人乳头瘤病毒(HPV)16 E6、E7 和 E5 基因在湖北地区不同阶段宫颈上皮病变患者组织中的分布以及 E6、E7 基因的变异特点。方法 从 124 例宫颈癌、17 例宫颈上皮内瘤变(CIN) I + CIN II 级、23 例 CIN III 级和 36 例慢性宫颈炎患者活检或手术切除标本中提取组织 DNA,用 HPV16 E6、E7 和 E5 特异性引物进行 PCR 扩增,对部分扩增的 E6 和 E7 产物片段进行测序分析。结果 在宫颈炎、CIN I + CIN II 级、CIN III 级和宫颈癌组织中,E6 基因的阳性率分别为 25.0%、29.4%、60.9% 和 76.6%;E7 基因的阳性率分别为 16.7%、41.2%、43.5% 和 61.3%;E5 基因的阳性率分别为 5.6%、5.9%、30.4% 和 40.3%。E6、E7 和 E5 基因在不同阶段宫颈上皮病变组织中的阳性率差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。在 80 例宫颈癌测序组织中,有 47 例发生 E6 基因 178 位点的 T→C 突变,突变率为 58.8%,相应氨基酸由天冬氨酸(Asp)改变为谷氨酸(Glu);而在 20 例宫颈炎和 22 例 CIN I ~ III 级测序组织中,E6 基因 178 位点的突变率分别为 25.0% 和 31.8%。在 30 例宫颈癌测序组织中,有 21 例发生 E7 基因 647 位点的 A→G 突变,突变率为 70.0%,相应氨基酸由天冬酰胺(Asn)改变为丝氨酸(Ser);而在 20 例宫颈炎和 22 例 CIN I ~ III 级测序组织中,E7 基因 647 位点的突变率分别为 35.0% 和 40.9%。结论 HPV16 E6、E7 和 E5 基因与宫颈癌的发生和发展有高度的相关性,但 E5 基因在不同阶段宫颈上皮病变中可能存在不同程度的缺失。中国湖北地区流行的 HPV16 病毒株可能为 HPV16 亚洲型变异株。

【主题词】 宫颈疾病; 人乳头瘤病毒 16; 序列分析; 突变

Analysis of the relative distribution and gene variation of HPV16 transforming gene at different stages of cervical lesions ZHANG Fan*, DING Xiao-hua, CAI Hong-bing, WANG Hua, CHEN Chang-chun, ZHANG Shuai. *Department of Gynecologic Oncology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: CAI Hong-bing, Email: chb2105@163.com

【Abstract】 **Objective** The aim of this study was to analyze the relative distribution and gene variation of HPV16 transforming gene E6, E7 and E5 at different stages of cervical lesions. **Methods** DNA was extracted from tissue samples of 200 patients with cervical lesions, including 124 cervical cancer, 17 CIN grade I and II, 23 CIN grade III and 36 cervicitis. Then HPV16 E6, E7 and E5 genes were amplified, and part of the E6 and E7 PCR products were sequenced using the HPV16 E6 and E7 specific primers. **Results** The positive rate of E6 gene in cervicitis, CIN I and CIN II, CIN III and cervical cancer was 25.0%, 29.4%, 60.9% and 76.6%, respectively. The positive rate of E7 gene was 16.7%, 41.2%, 43.5% and 61.3%, respectively. The positive rate of E5 gene was 5.6%, 5.9%, 30.4% and 40.3%, respectively. HPV16 E6 gene mutations in Nt 178 were found in 47 case from 80 cervical cancer samples, resulting in amino acid change of Asp to Glu. The mutation rate was 58.8%. Otherwise the mutation rate of E6 178 in cervicitis and CIN I ~ III samples was 25.0% and 31.8%. E7 mutations were found in Nt 647 in 21 cervical samples from 30 cervical cancer samples, resulting in amino acid change of Asn to Ser. The mutation rate was 70.0%. The mutation rate of E6 647 in cervicitis and CIN I ~ III samples was 35.0% and 40.9%, respectively. **Conclusion** The positive rate of E6 and E7 increase gradually from cervicitis, CIN I and CIN II, CIN III to cervical cancer. The rate of E5 is relatively lower than that of E6 and E7 gene

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2010.02.007

基金项目:湖北省卫生厅科研基金(JX3A17)

作者单位:430071 武汉大学中南医院妇科 肿瘤生物学行为湖北省重点实验室(张帆、蔡红兵、王华、张帅);武汉大学医学院医学病毒研究所(丁晓华);湖北省肿瘤医院 CT 室(陈长春)

通信作者:蔡红兵, Email: chb2105@163.com

in cervical tissue samples. These results show that E6 and E7 gene are highly associated with the progress of cervical cancer and E5 genes are lost in the development of cervical cancer. High frequency mutations of HPV16 E6 and E7 gene in E6 178, E7 647 have been found in cervical cancer samples in Hubei province, China. These results approved that the HPV16 variants prevalent in this area are different from the European and African variants.

【Subject words】 Uterine cervical diseases; HPV16; Sequence analysis; Mutation

在已鉴别 200 多种型别的人乳头瘤病毒 (HPV) 中, 大约有 40 种不同类型的 HPV 能特异性地感染人生殖系统的皮肤和黏膜^[1-2]。有研究表明, 高危型 HPV 感染是宫颈癌发生的必要条件^[3-4]。在 高危型 HPV 中, 以 HPV16 感染最为常见, HPV18 感染相对少见, 其他型别的高危型 HPV 感染则更少见^[2,5]。HPV16 有 3 个重要的与宫颈癌发生相关的病毒基因, 即 E6、E7 和 E5, 它们在正常宫颈上皮细胞向恶性细胞转化的过程中起着重要作用^[6]。E6 和 E7 基因有较强的致细胞发生恶性转化的能力, 而 E5 基因的致细胞恶性转化能力相对较弱。E6 和 E7 基因产物能分别与 p53 基因和 RB 蛋白相互作用, 抑制这些基因产物对细胞的正常负调节功能, 促进正常细胞向恶性细胞转化。E5 基因通过与表皮生长因子受体的相互作用, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 单独或者协同其他肿瘤蛋白发挥转化细胞的功能。因此, 在研究高危型 HPV 在宫颈癌发生发展中的分子作用机制时, 对 E6、E7 和 E5 基因进行检测分析将具有重要意义。

因 HPV 感染的型别及基因变异有地区性差异, 本研究中, 我们以湖北地区不同级别的宫颈病变患者为研究对象, 对 HPV16 E6、E7 和 E5 基因在宫颈癌发生和发展不同阶段的基因分布、变异特点进行分析, 以探讨这些基因在宫颈癌发生和发展中的作用。

资料与方法

1. 研究对象: 慢性宫颈炎 (36 例)、宫颈上皮内瘤变 (CIN) I + CIN II 级 (17 例)、CIN III 级 (23 例) 和宫颈癌 (124 例) 标本来自武汉大学中南医院住院手术患者或门诊活检患者, 标本取材时间为 2004 年 1 月至 2009 年 5 月。患者年龄 25 ~ 60 岁, 均为湖北籍, 无外地长期居住史。所有标本均经病理检查证实, 在 -80℃ 环境中冻存。

2. 样品 DNA 的制备: 取 50 ~ 100 mg 组织, 用生理盐水漂洗后, 放入 1.5 ml Eppendorf 管中, 用眼科手术剪剪碎, 加 500 μl DNA 提取溶液, 再加入 10 mg/ml 的蛋白酶 K 10 μl 和 10% 的 SDS 20 μl, 50℃ 保温 3 ~ 12 h。常规苯酚-氯仿抽提, 乙醇沉淀,

溶于 50 ~ 100 μl TE 溶液中备用。

3. PCR 扩增: 以宫颈组织 DNA 为模板, 用 HPV16 E6、E7 和 E5 基因特异性引物进行扩增, 引物序列见表 1。PCR 反应体积为 50 μl, 其中包括宫颈组织 DNA 样品 2 μl, 10 × PCR 反应缓冲液 5 μl, dNTP 各 2 mmol/L, 10 pmol/μl 引物各 2 μl, Taq DNA 聚合酶 1 U。PCR 反应条件为 94℃ 45 s, 42℃ 45 s, 72℃ 45 s, 循环 35 次。所有样品重复扩增 2 ~ 3 次。以 1.2% 的琼脂糖凝胶电泳观察 PCR 产物带。

表 1 E6、E7 和 E5 基因的 PCR 扩增引物序列

基因	编号	引物序列
E6	OXL07	CAATGTTTCAGGACCCACAGGAGC
	OXL08	TTACAGCTGGGTTTCTCTACGTGTTT
E7	OXL12	GTAATCATGTCATGGAGATACACCTAC
	OXL13	TGTGCCCATTAACAGGCTTCCAAAG
E5	OXL21	CAGTGTCTACTGGATTATGTCTATATG
	OXL22	ACATTATGTACATATACATTATGTAATTA

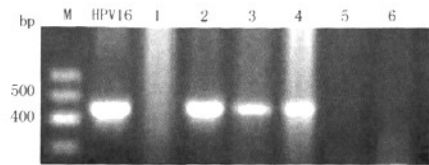
4. 序列测定和 DNA 数据分析: PCR 扩增产物经纯化后直接进行测序分析。比较基因序列数据库中 HPV16 参考病毒株的 E6、E7 基因与宫颈组织样品中 HPV16 E6、E7 基因的扩增序列差异, 用 DNASTar 软件中的 SeqMan 程序分析 HPV16 E6、E7 基因区的核苷酸序列和氨基酸序列的改变。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 11.5 软件进行统计处理, 计数资料样本率的比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

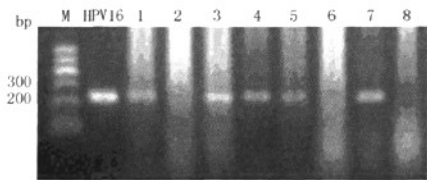
1. 宫颈组织 HPV16 E6、E7 和 E5 基因的 PCR 扩增结果: 分别从慢性宫颈炎、CIN I + CIN II 级、CIN III 级和浸润性宫颈癌组织提取的 DNA 中扩增 HPV16 型特异的 E6、E7 和 E5 基因, 获得特异的产物片段为 PCR 扩增阳性, 其中 E6 基因的扩增产物片段大小为 453 bp, E7 为 264 bp, E5 为 294 bp (图 1 ~ 3)。慢性宫颈炎、CIN I + CIN II 级、CIN III 级和浸润性宫颈癌组织中 E6、E7 和 E5 基因特异性片段检出的阳性率见表 2, HPV16 E6、E7 和 E5 基因的阳

性率随疾病的进展而逐渐增高,且差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。



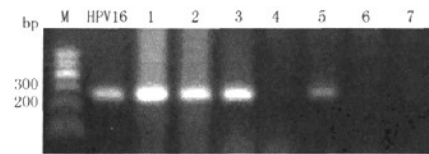
M: DNA 分子量标准; HPV16: 质粒 DNA 阳性对照; 1~4: 宫颈癌组织 DNA 样品; 5~6: 宫颈炎组织 DNA 样品

图1 HPV16 E6 基因的 PCR 产物电泳图



M: DNA 分子量标准; HPV16: 质粒 DNA 阳性对照; 1~5: 宫颈癌组织 DNA 样品; 6~8: CIN 组织 DNA 样品

图2 HPV16 E7 基因的 PCR 产物电泳图



M: DNA 分子量标准; HPV16: 质粒 DNA 阳性对照; 1~3: 宫颈癌组织 DNA 样品; 4~7: 宫颈炎组织 DNA 样品

图3 HPV16 E5 基因的 PCR 产物电泳图

表2 不同阶段宫颈上皮病变组织中 HPV16 E6、E7 和 E5 基因的检出结果比较

宫颈病变	例数	E6 基因	E7 基因	E5 基因
宫颈癌	124	95(76.6)	76(61.3)	50(40.3)
CIN Ⅲ级	23	14(60.9)	10(43.5)	7(30.4)
CIN Ⅰ + CIN Ⅱ级	17	5(29.4)	7(41.2)	1(5.9)
宫颈炎	36	9(25.0)	6(16.7)	2(5.6)
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:()内为%

2. HPV16 E6 和 E7 基因产物序列测定和基因变异分析结果:对部分宫颈病变组织 HPV16 E6 基因 453 bp 片段 PCR 扩增产物进行测序,结果显示,在已测序列的 HPV16 E6 基因片段中,存在着第 178 位核苷酸的突变($T \rightarrow C$),相应氨基酸由天冬氨酸(Asp)突变为谷氨酸(Glu,表 3)。其他位点变异较

少见,只出现 1~4 个核苷酸序列的改变。发生核苷酸序列突变的位点中,绝大多数为有意义突变,可引起相应氨基酸序列的改变。

对部分宫颈病变组织 HPV16 E7 基因 264 bp 片段 PCR 扩增产物进行测序,结果显示,在已测序列的 HPV16 E7 基因片段中,存在着第 647 位核苷酸的突变($A \rightarrow G$),相应氨基酸由天冬酰胺(Asn)突变为丝氨酸(Ser,表 3)。E7 基因的 846 位点同时存在高频率的 $T \rightarrow C$ 碱基变异,但并没有引起氨基酸的变化,为同义突变。

表3 HPV16 E6 和 E7 基因核苷酸和氨基酸序列的主要变异情况

核苷酸位置	变异碱基	密码子改变	氨基酸位置	氨基酸改变
E6 178	T→C	GAT→GAG	25	Asp→Glu
E7 647	A→G	AAT→AGT	29	Asn→Ser

HPV16 E6 和 E7 基因在宫颈炎和 CIN Ⅰ~Ⅲ级中的突变频率均明显低于宫颈癌组织(均 $P < 0.01$,表 4)。另外,有 52.4% 的宫颈癌组织中同时存在 E6 基因 178 位点和 E7 基因 647 位点核苷酸的突变。

表4 不同阶段宫颈上皮病变组织中 HPV16 E6 178 及 E7 647 位点的突变数和突变频率

宫颈病变	E6 178 位点			E7 647 位点		
	例数	突变数	突变频率(%)	例数	突变数	突变频率(%)
宫颈癌	80	47	58.8	30	21	70.0
CIN Ⅰ~Ⅲ级	22	7	31.8	22	9	40.9
宫颈炎	20	5	25.0	20	7	35.0
P 值			<0.01			<0.01

讨 论

HPV 基因可分为早期转录基因(E)和晚期转录基因(L)。早期转录基因 E1 和 E2 常在 HPV 引起的宫颈癌发生和发展过程中,尤其是在高级别的 CIN 和浸润性宫颈癌阶段,与人基因组整合而丢失。E4 基因也常在病毒基因与人基因组整合时丢失^[7,9]。E5 基因对 HPV 感染的宫颈上皮细胞也有转化作用,但在人宫颈癌发生的晚期阶段也常发生丢失。E6 和 E7 基因在高级别的 CIN 和浸润性宫颈癌中病毒基因的拷贝数较高,容易检测分析。因此,在 HPV 致宫颈癌的检测分析和宫颈癌发生分子机制的研究中,对 E6、E7 和 E5 基因的检测和分析显得尤其重要。

本研究结果显示, E6 和 E7 基因在宫颈炎、CIN I + CIN II 级、CIN III 级和宫颈癌组织中的阳性率均逐渐增加, 表明 E6 和 E7 基因与宫颈癌的发生、发展高度相关。E5 基因的阳性率虽然随病程进展逐渐增高, 但与相同病变阶段的 E6 和 E7 基因相比, 阳性率明显较低。表明 E5 基因在宫颈癌发展的不同阶段都存在基因缺失, 其在人宫颈癌的发生、发展过程中的作用可能比 E6 和 E7 基因小。我们在对宫颈癌组织 HPV16 E6 基因 PCR 扩增产物进行测序分析时发现, HPV16 E6 基因核苷酸的变异主要位于几个比较集中的位点, 其中 178 位核苷酸发生由 T→C 的突变, 引起相应氨基酸的改变 (Asp→Glu), 突变频率为 58.8%, 提示这一突变可能是湖北地区宫颈癌患者常见的突变。HPV16 E7 基因 PCR 扩增产物的测序结果则显示, 在 647 位核苷酸处, 存在着高频率的 A→G 核苷酸序列的变化, 突变频率为 70.0%, 相应氨基酸则由 Asn 突变为 Ser, 提示这一变异亦为湖北地区 HPV16 变异株最常见的变异位点。我们还发现, E6 基因 178 位核苷酸的变异和 E7 基因 647 位核苷酸的变异通常同时存在于同一 HPV16 病毒株中, 提示这两处突变可能存在着某种相互联系。

本研究中的 HPV16 主要病毒致瘤基因 E6 和 E7 与欧洲型 (E) 和非洲型 (Af) 参照株相比, 存在着较大的变异, 表明在中国湖北地区流行的 HPV16 变异株不同于 E 型和 Af 型 HPV16 病毒株, 可能为 HPV16 的亚洲型 (As) 变异株^[10-11]。

Song 等^[12]的研究结果表明, HPV16 E7 基因 647 位 A→G 突变在浸润性宫颈癌中的发生率明显高于 CIN 和慢性宫颈炎组织 ($P = 0.0430$), 提示 HPV16 E7 这一变异株可能有更强的致癌作用。杨英捷等^[13]对北京地区宫颈病变患者 HPV16 E6 和 E7 基因变异的研究结果表明, E6 和 E7 基因也均存在着明显变异, 与参考株相比, E6 基因的变异为 E6-D32E, E7 基因的变异为 E7-N29S; 且单独的 E6、E7 基因变异或两个基因同时变异在高度鳞状上皮内瘤变组织中的发生率均明显高于低度鳞状上皮内瘤变 (均 $P < 0.05$), 提示这些基因变异与宫颈上皮的恶性转化相关。但杨英捷等^[13]的研究结果与本研究有明显差别, 提示 HPV16 变异株在中国不同地区宫颈病变患者中也存在地域性差异。

Tomesello 等^[14]的研究结果表明, 由于 HPV16

亚洲美洲型 (AA) 和 Af-1 型变异株在 E6 和 E7 基因中存在着明显的碱基变异, 因此比 E 型变异株有更高的致宫颈癌的风险。本研究结果也表明, 宫颈癌组织中 E6 和 E7 基因的变异明显高于宫颈炎和 CIN。分析其原因可能为: (1) 中国湖北地区感染的 HPV16 亚型主要为 As 变异株, 它的潜在致癌能力比 E 型变异株更强; (2) 在由宫颈上皮病变向宫颈癌的进展过程中, HPV16 E6 和 E7 基因发生变异的频率逐渐增加。

参 考 文 献

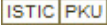
- [1] Yamada T, Manos MM, Peto J, et al. Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. *J Virol*, 1997, 71:2463-2472.
- [2] Andersson S, Mints M, Sällström J, et al. The relative distribution of oncogenic types of human papillomavirus in benign, pre-malignant and malignant cervical biopsies: a study with human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequence analysis. *Cancer Detect Prev*, 2005, 29:37-41.
- [3] 章文华. 宫颈筛查方法与我国宫颈癌筛查面临的新问题. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30:881-884.
- [4] 冯淑瑜, 张彦娜, 刘继红, 等. 宫颈癌和宫颈上皮内瘤变中表皮因子受体表达与人乳头瘤病毒 16 和 (或) 18 感染及其相互关系. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29:759-763.
- [5] 庞天云, 胡新荣. 人乳头状瘤病毒引起宫颈肿瘤的病理过程及其机制. *广东医学院学报*, 2007, 25:66-70.
- [6] Hu X, Pang T, Guo Z, et al. Oncogene lineages of human papillomavirus type 16 E6, E7 and E5 in preinvasive and invasive cervical squamous cell carcinoma. *J Pathol*, 2001, 195:307-311.
- [7] 陈庆云, 卞关璐, 陈志华, 等. 宫颈鳞癌前病变中人乳头状瘤病毒 16 整合状态的检测. *中华医学杂志*, 2005, 85:400-404.
- [8] Klaes R, Woerner SM, Ridder R, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res*, 1999, 59:6132-6136.
- [9] Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res*, 2008, 68:307-313.
- [10] Zehbe I, Wilander E, Delius H, et al. Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype. *Cancer Res*, 1998, 58:829-833.
- [11] Swan DC, Rajeevan M, Tortolero-Luna G, et al. Human papillomavirus type 16 E2 and E6/E7 variants. *Gynecol Oncol*, 2005, 96:695-700.
- [12] Song YS, Kee SH, Kim JW, et al. Major sequence variants in E7 gene of human papillomavirus type 16 from cervical cancerous and noncancerous lesions of Korean women. *Gynecol Oncol*, 1997, 66:275-281.
- [13] 杨英捷, 赵健, 廖素平. 北京地区人乳头瘤病毒 16 型感染及其 E6/E7 基因变异与宫颈病变的相关性研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2007, 21:32-34.
- [14] Tomesello ML, Duraturo ML, Salatiello I, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 variants in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *J Med Virol*, 2004, 74:117-126.

(收稿日期:2009-07-16)

人乳头瘤病毒16型转化基因在不同阶段宫颈上皮病变组织中的分布及基因变异特点

作者：[张帆](#)，[丁晓华](#)，[蔡红兵](#)，[王华](#)，[陈长春](#)，[张帅](#)，[ZHANG Fan](#)，[DING Xiao-hua](#)，[CAI Hong-bing](#)，[WANG Hua](#)，[CHEN Chang-chun](#)，[ZHANG Shuai](#)

作者单位：[张帆](#)，[蔡红兵](#)，[王华](#)，[张帅](#)，[ZHANG Fan](#)，[CAI Hong-bing](#)，[WANG Hua](#)，[ZHANG Shuai](#) (武汉大学中南医院妇瘤科肿瘤生物学行为湖北省重点实验室, 430071)，[丁晓华](#)，[DING Xiao-hua](#) (武汉大学医学院医学病毒研究所)，[陈长春](#)，[CHEN Chang-chun](#) (湖北省肿瘤医院CT室)

刊名：[中华肿瘤杂志](#) 

英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF ONCOLOGY](#)

年，卷(期)：2010, 32 (2)

被引用次数：3次

参考文献(14条)

1. [Yamada T;Manos MM;Peto J](#) [Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers:a worldwide perspective](#)[外文期刊] 1997(3)
2. [Andersson S;Mints M;Sallstrom J](#) [The relative distribution of onconenine types of human papillomavirus in benign,pre-malignant and malignant cervical biopsies:a study with human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequence analysis](#) 2005
3. [章文华](#) [宫颈筛查方法与我国宫颈癌筛查面临的新问题](#)[期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2008(12)
4. [冯淑瑜;张彦娜;刘继红](#) [宫颈癌和宫颈上皮内瘤变中表皮因子受体表达与人乳头瘤病毒16和\(或\)18感染及其相互关系](#)[期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2007(10)
5. [庞天云;胡新荣](#) [人乳头状瘤病毒引起宫颈肿瘤的病理过程及其机制](#)[期刊论文]-[广东医学院学报](#) 2007(1)
6. [Hu X;pang T;Guo Z](#) [Oncogene lineages of human papillomavirus type 16 E6,E7 and E5 in preinvasive and invasive cervical squamous cell carcinoma](#)[外文期刊] 2001(3)
7. [陈庆云;卞美璐;陈志华](#) [宫颈癌癌前病变中人乳头状瘤病毒16整合状态的检测](#)[期刊论文]-[中华医学杂志](#) 2005(6)
8. [Klaes R;Woerner SM;Ridder R](#) [Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes](#)[外文期刊] 1999
9. [VinoKurova S;Wentzensen N;Kraus I](#) [Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions](#)[外文期刊] 2008(1)
10. [Zehbe I;Wilander E;Delius H](#) [Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype](#)[外文期刊] 1998(4)
11. [Swan DC;Rajeevan M;Tortolero-Luna G](#) [Human papillomavirus type 16 E2 and E6/E7 variants](#)[外文期刊] 2005
12. [Song YS;Kee SH;Kim JW](#) [Major sequence variants in E7 gene of human papillomavirus type.16 from cervical cancerous and noncancerous lesions of Korean women](#) 1997
13. [杨英捷;赵健;廖秦平](#) [北京地区人乳头瘤病毒16型感染及其E6/E7基因变异与宫颈病变的相关性研究](#)[期刊论文]-[中华实验和临床病毒学杂志](#) 2007(1)
14. [Tornesello ML;Duraturo ML;Salatiello I](#) [Analysis of human papillomavirus type.16 variants in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer](#) 2004

本文读者也读过(2条)

1. [王金桃](#), [丁玲](#), [高尔生](#), [程玉英](#), [WANG Jin-tao](#), [DING Ling](#), [GAO Er-sheng](#), [CHENG Yu-ying](#) [人乳头瘤病毒16 E2、E6癌基因在子宫颈癌中的表达及E2缺失分析](#) [期刊论文]-[中华流行病学杂志](#)2007, 28(10)
2. [潘静坤](#), [翟宁](#), [杨秋实](#), [关超](#), [李建华](#), [PAN Jing-kun](#), [ZHAI Ning](#), [YANG Qiu-shi](#), [GUAN Chao](#), [LI Jian-hua](#) [宫颈鳞癌和宫颈上皮内瘤变组织中人乳头瘤病毒16型及18型的表达](#) [期刊论文]-[中国实用妇科与产科杂志](#)2008, 24(1)

引证文献(3条)

1. [张帆](#), [丁晓华](#), [熊斌](#) [湖北地区22例宫颈癌组织中HPV16型LCR基因变异特点分析](#) [期刊论文]-[武汉大学学报（医学版）](#) 2013(5)
2. [江大琼](#), [沈芳](#), [程欣](#), [蔡红兵](#) [朗格汉斯细胞与宫颈癌及HPV16 E6的关系](#) [期刊论文]-[武汉大学学报（医学版）](#) 2012(5)
3. [王玉婷](#), [王言奎](#), [赵成琳](#) [HPV16E6和E7基因序列多态性与宫颈癌临床病理特征相关性](#) [期刊论文]-[齐鲁医学杂志](#) 2011(4)

引用本文格式: [张帆](#), [丁晓华](#), [蔡红兵](#), [王华](#), [陈长春](#), [张帅](#), [ZHANG Fan](#), [DING Xiao-hua](#), [CAI Hong-bing](#), [WANG Hua](#), [CHEN Chang-chun](#), [ZHANG Shuai](#) [人乳头瘤病毒16型转化基因在不同阶段宫颈上皮病变组织中的分布及基因变异特点](#) [期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2010(2)